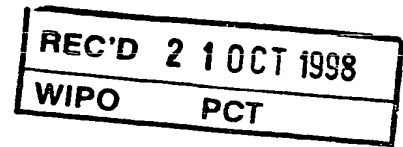


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung****09/485292**

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren
Herstellung und ihre pharmazeutische Verwen-
dung"

am 13. November 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-
bole C 07 D, A 01 N und A 61 K der Internationalen Patent-
klassifikation erhalten.

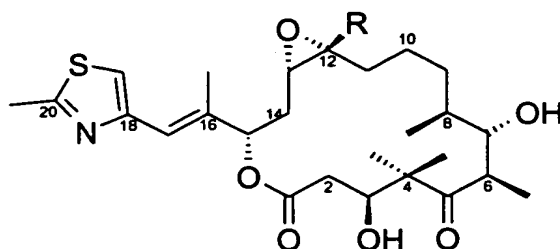
München, den 25. September 1998
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

Patentzeichen: 197 51 200.3

H. 235

Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihr pharmazeutisch Verwendung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

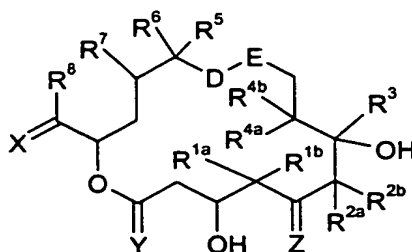
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen
5 Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S.
10 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine
15 Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

5

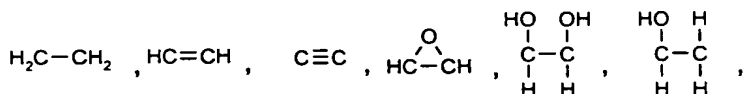
worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

10 R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5, wobei, falls -D-E- für -CH₂-CH₂- oder Y für ein Sauerstoffatom steht, R^{2a} / R^{2b} nicht Wasserstoff / Methyl sein können,

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

15 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-E eine Gruppe

20 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

25 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

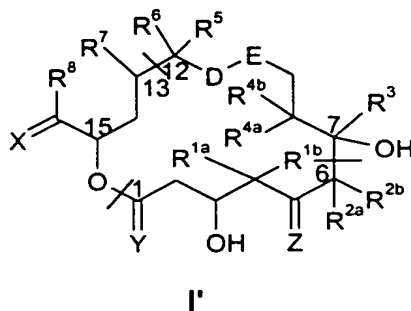
wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,

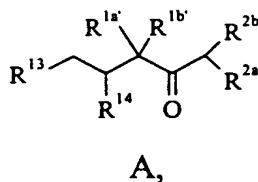
- 5 R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C1-C20-Alkyl-, Aryl-, C7-C20-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
 stehen,
 Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,
 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,
 wobei
 10 R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PGZ ist,
 bedeuten.

- 15 Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



20

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



25

worin

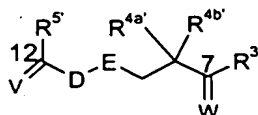
$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

-5-

- R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
 R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam
 eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 5 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl,
 C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,
 Hal Halogen,
 o 2 bis 4,
 10 q 3 bis 6,
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische
 bedeuten sowie
 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie
 Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder
 15 reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt
 sein können.

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

20



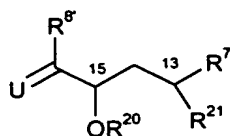
B

worin

- R^{3'}, R^{4a'}, R^{4b'} und R^{5'} die bereits für R³, R^{4a}, R^{4b} und R⁵ genannten
 25 Bedeutungen haben, und
 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen-
 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder
 H/OR¹⁶,
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-
 30 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder
 H/OR¹⁸,
 R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹
 R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,
 bedeuten.

35

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

- 5 worin
 R8' die bereits in der allgemeinen Formel I für R8 genannte Bedeutung hat und
 R7' ein Wasserstoffatom,
 10 R20 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG2
 R21 eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG3, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh3+Hal- (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)2 (Q = C1-C10-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph2 (Ph = Phenyl),
 15 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR23, eine C2-C10-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR9 oder eine Gruppierung CR10R11, wobei
 R23 für einen C1-C20-Alkylrest,
 20 R9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG3,
 R10, R11 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C1-C20-Alkyl-, Aryl-, C7-C20-Aralkylrest oder R10 und R11 zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
 25 stehen,
 bedeuten.

- 30 Als Alkylgruppen R1a, R1b, R2a, R2b, R3, R4, R5, R8, R9, R10, R11, R12, R13b, R14b, R15a, R15b, R17 und R23 sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

- Die Alkylgruppen R1a, R1b, R2a, R2b, R3, R4, R5, R8, R9, R10, R11, R12, R13b, R14b, R15a, R15b, R17 und R23 können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).
- 5 Als Arylrest R1a, R1b, R2a, R2b, R3, R4, R5, R8, R9, R10, R11, R12, R13b, R14b, R15a und R15b kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.
- 10 Die Aralkylgruppen in R1a, R1b, R2a, R2b, R3, R4, R5, R8, R9, R10, R11, R12, R13b, R14b, R15a und R15b können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.
- 15 Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.
- Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.
- 25 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.
- 30
35

Die Acylgruppen PG^X bzw. PG^Z in R⁹ und R¹² können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

- 5 Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylketal- oder Neopentylketalgruppe.

10

Die Substituenten können in den Verbindungen der allgemeinen Formel I so gewählt sein, daß

- 15 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder

- 20 R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B. oder

- 25 R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

- 30 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

- Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

35

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

Die nachstehen genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

5 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-

15 dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25 (4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 25 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 30 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

30 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-in-2,6-dion
- 5 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion
- (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
- 20 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluorethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
- 30 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
- 35

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

- 10 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

- 15 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

- (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 20 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 25 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

- 30 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-on

25

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

30

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

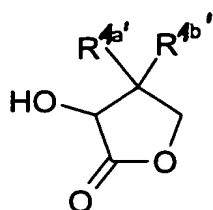
Darstellung der Teilfragmente A:

35

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus

a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa

-15-



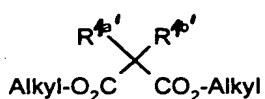
II a

worin

R^{1a'}, R^{1b'} jeweils für eine Methylgruppe stehen

5 oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



XXVIII

10

worin

R^{1a'}, R^{1b'} die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder C₄-C₂₀-Alkylcycloalkylrest bedeuten.

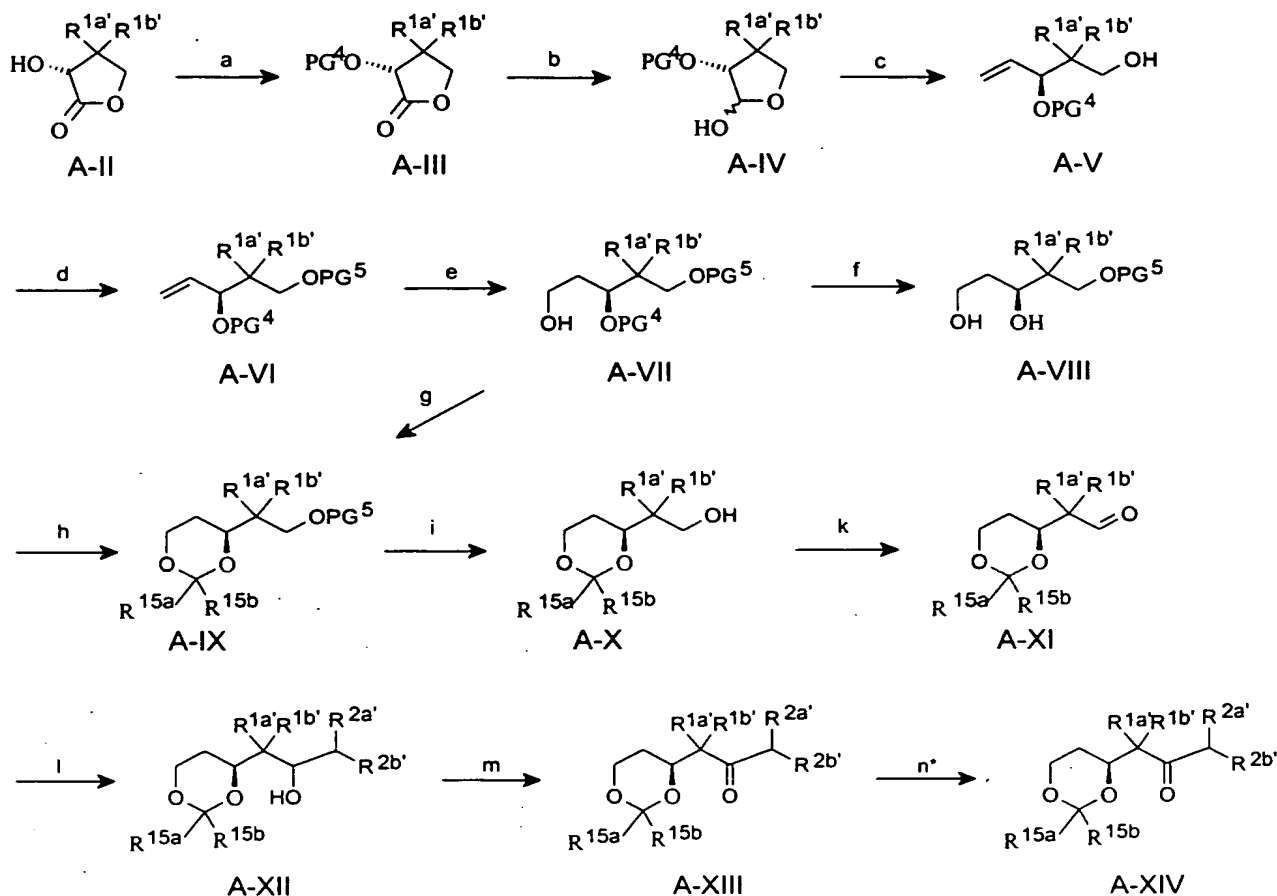
15

als Ausgangsprodukt herstellen.

20 Die Teilfragmente A, in denen R^{1a'}=R^{1b'}=Methyl ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit >98%ee hergestellt werden.

25 Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

Schema 1



*: nur, falls R^{2a'} oder R^{2b'} in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II \Rightarrow A-III):

Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁴ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranlyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

5

Schritt b (A-III \Rightarrow A-IV):

Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

10

Schritt c (A-IV \Rightarrow A-V):

Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z.B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z.B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

15

20

Schritt d (A-V \Rightarrow A-VI):

Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁵ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

25

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

30

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e (A-VI \Rightarrow A-VII):

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z.B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt

35

sind z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester
 5 vorzugsweise Alkalihydroxide wie z.B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII):

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁴ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer
 10 spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen
 15 Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII \Rightarrow A-IX):

Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem
 20 Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von
 25 Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z.B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII \Rightarrow A-IX):

Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln,
 30 R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen
 35 sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

Schritt i (A-IX \Rightarrow A-X):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

10 Schritt k ($A-X \Rightarrow A-XI$):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l ($A-XI \Rightarrow A-XII$):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

30 Schritt m ($A-XII \Rightarrow A-XIII$):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

35

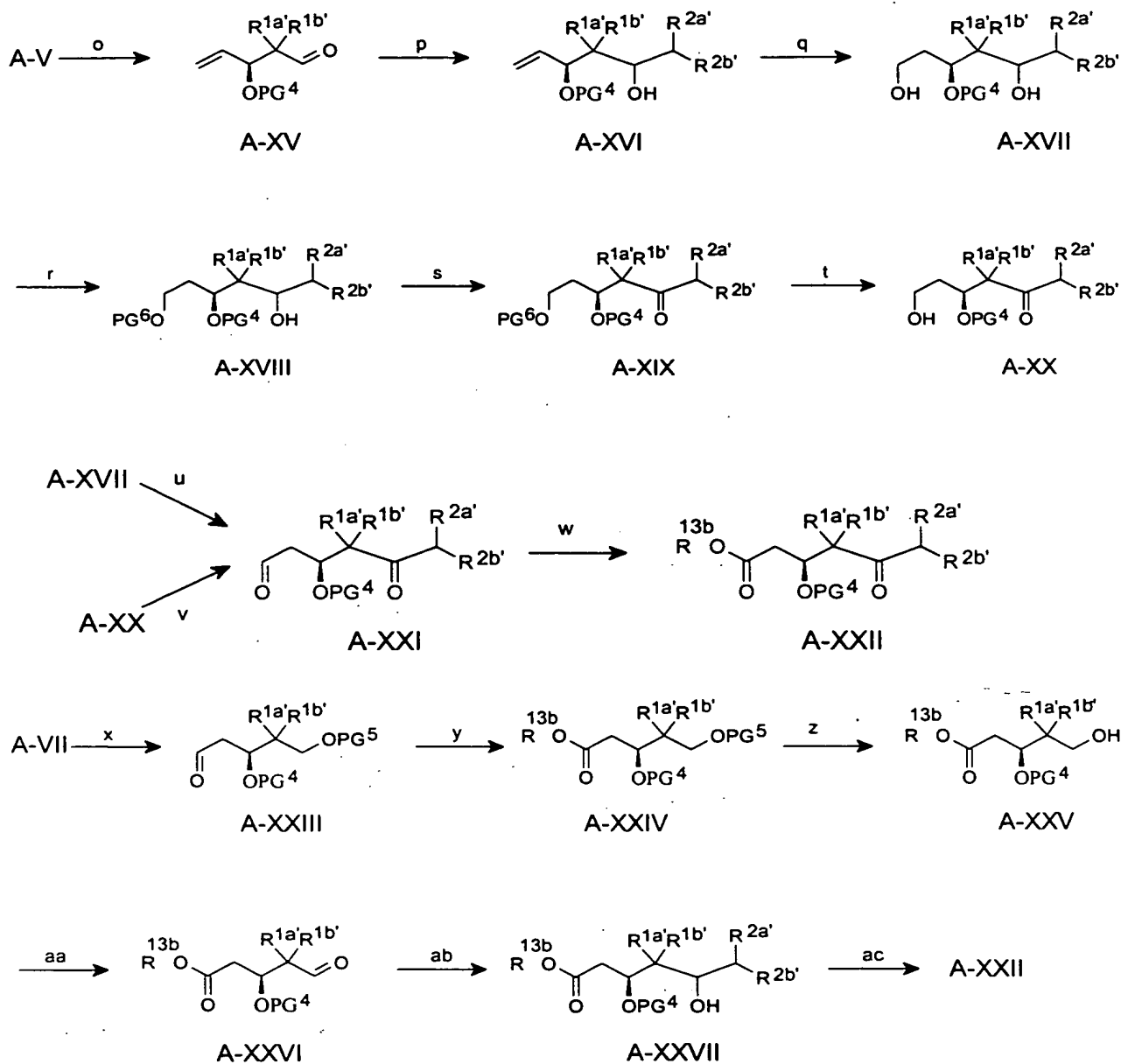
Schritt n ($A-XIII \Rightarrow A-XIV$):

Für den Fall, daß $R^{2a'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest $R^{2a'}$, der die oben genannten Bedeutungen,

ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X-R^{2a'}$, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

- Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ($R^{13}=CO_2R^{13b}$ in A).
- 10 Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton
- 15 die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

Schema 2



Schritt o (A-V \Rightarrow A-XV):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p (A-XV \Rightarrow A-XVI):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben
 5 genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q ($A-XVI \Rightarrow A-XVII$):

An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert.
 10 Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

Schritt r ($A-XVII \Rightarrow A-XVIII$):

Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^6 kommen die, dem Fachmann
 15 bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a ($A-II \Rightarrow A-III$) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl -Rest.

20 Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s ($A-XVIII \Rightarrow A-XIX$):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-
 25 Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt t ($A-XIX \Rightarrow A-XX$):

Die Schutzgruppe PG^6 in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um
 30 eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in
 35 Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt u (A-XVII \Rightarrow A-XXI):

Die Oxidation der Alkohole in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt v (A-XX \Rightarrow A-XXI):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt w (A-XXI \Rightarrow A-XXII):

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{13b} =Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z.B. 2-Methyl-2-buten.

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{13b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol $HO-R^{13b}$ in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid erfolgen.

Schritt x (A-VII \Rightarrow A-XXIII):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y (A-XXIII \Rightarrow A-XXIV):

Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

Schritt z (A-XXIV \Rightarrow A-XXV):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

Schritt aa (A-XXV \Rightarrow A-XXVI):

- 5 Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

- 10 Schritt ab (A-XXVI \Rightarrow A-XXVII):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

Schritt ac (A-XXVII \Rightarrow A-XXII):

- 15 Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

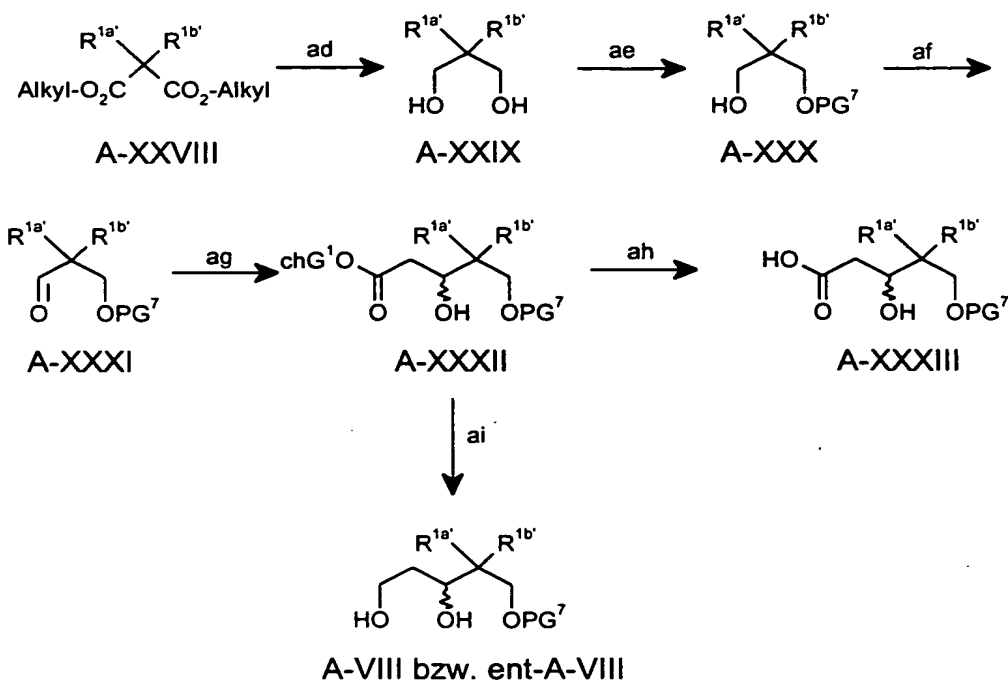
20

Die Verbindungen der Formel A, in der R^{1a'} und R^{1b'} alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestern auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

25

Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

Schema 3



Schritt ad (A-XXVIII \Rightarrow A-XXIX):

- 10 Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid, komplexe Metallhydride
- 15 wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid.

Schritt ae (A-XXIX \Rightarrow A-XXX):

- Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem
- 20 Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.
- Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

Schritt af (A-XXX \Rightarrow A-XXXI):

- 25 Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen.

Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumper-ruthenat, die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

5 Schritt ag (A-XXXI \Rightarrow A-XXXII):

Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$, worin chG^1 eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die
 10 Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares Diastereomerengemisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Als chirale Hilfsgruppen $\text{chG}^1\text{-OH}$ eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenyl-cyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-
 15 triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

Schritt ah (A-XXXII \Rightarrow A-XXXIII):

Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter
 20 gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente $\text{chG}^1\text{-OH}$ in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter
 25 Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt ai (A-XXXII \Rightarrow A-VIII):

Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt
 30 werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B. Diisobutyl-aluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

35

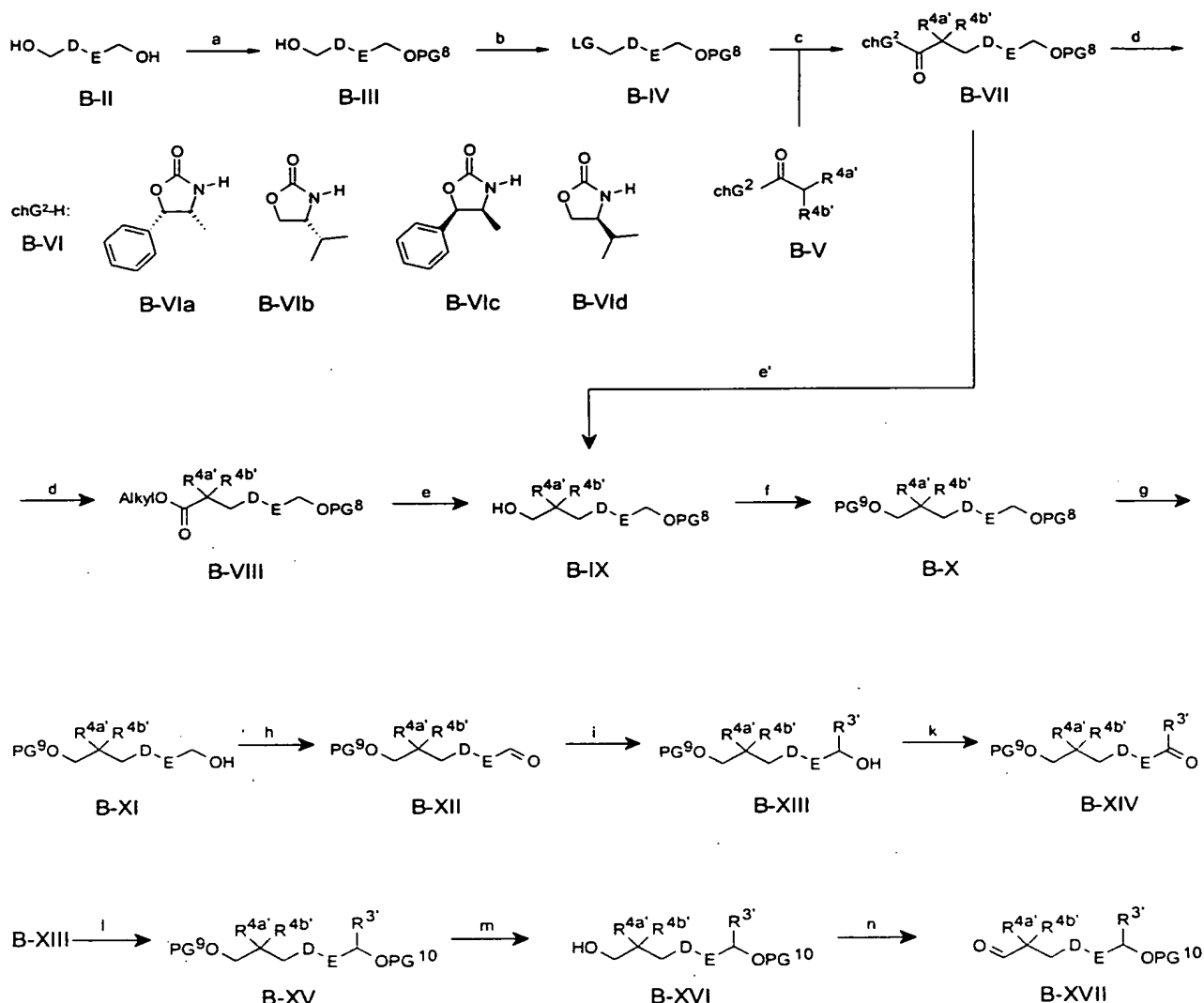
Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben

beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

- Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne
5 Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG¹ durchgeführt werden. Auf diese
Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-
A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen
erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann
bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z.B. Chromatographie an chiralen
10 Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den
racemischen Gemischen erfolgen.

Darstellung der Teilfragmente B:

Schema 4

15 Schritt a (B-II \Rightarrow B-III):

Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

20 Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B.

der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

5 Schritt b (B-III \Rightarrow B-IV):

Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z.B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

Schritt c (B-IV \Rightarrow B-VII):

- 15 Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin chG^2 eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) eignen sich chirale, optisch
- 20 rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z.B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z.B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind
- 25 Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enantiomerenrein erhalten. Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) ein achiraler Alkohol wie
- 30 z.B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

Schritt d (B-VII \Rightarrow B-VIII):

- 35 Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit

einfachen Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt e (B-VIII \Rightarrow B-IX):

- 5 Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

10

Schritt e' (B-VII \Rightarrow B-IX):

- Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale
15 Hilfskomponente $\text{chG}^2\text{-H}$ wiedergewonnen werden.

Schritt f (B-IX \Rightarrow B-X):

- Die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^9 kommen die, dem Fachmann
20 bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-Rest.

- 25 Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt g (B-X \Rightarrow B-XI):

- Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG^8 wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise
30 Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen
35 Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt h (B-XI \Rightarrow B-XII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt i (B-XII \Rightarrow B-XIII):

Die Umsetzung der Aldehyde B-XII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^{3'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{3'}$ die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt k (B-XIII \Rightarrow B-XIV):

Die Oxidation des Alkohols B-XIII zum Keton der allgemeinen Formel B-XIV erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l (B-XIII \Rightarrow B-XV):

Die Hydroxylgruppe in B-XIII kann nach den unter a) genannten Verfahren mit einer Schutzgruppe PG^{10} versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt m (B-XV \Rightarrow B-XVI):

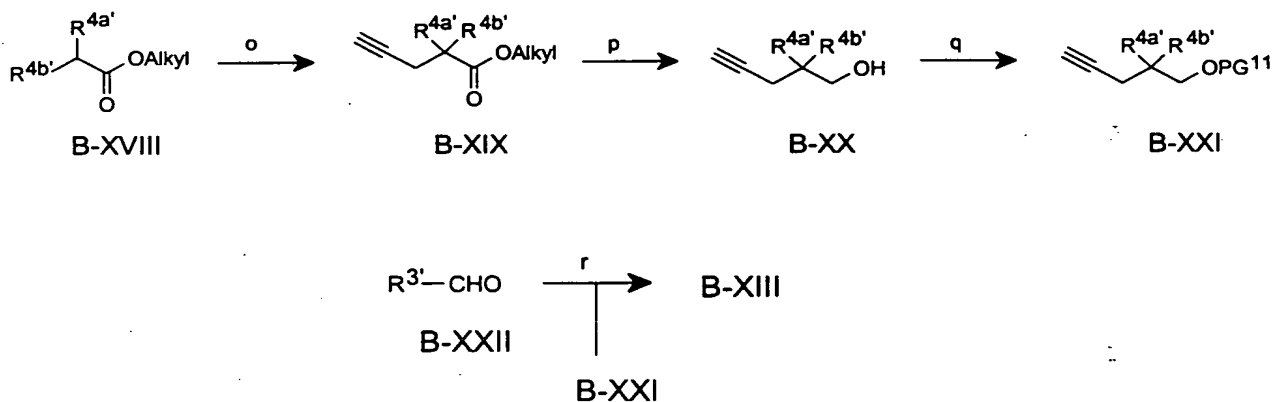
Die unter Schritt f) eingeführte Schutzgruppe PG^9 wird nach den unter Schritt g) beschriebenen Verfahren gespalten.

Schritt n (B-XVI \Rightarrow B-XVII):

Die Oxidation des Alkohols B-XVI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XVII erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

Schema 5



Schritt o (B-XVIII \Rightarrow B-XIX):

Ausgehend von wohlfeil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XVIII, in denen $R^{4a'}$ und $R^{4b'}$ die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIX umgesetzt.

Schritt p (B-XIX \Rightarrow B-XX):

Die Reduktion des Esters B-XIX zum Alkohol B-XX erfolgt nach den unter Schritt e) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminium-hydrid.

Schritt q (B-XX \Rightarrow B-XXI):

Die Hydroxylgruppe in B-XX kann nach den unter a) genannten Bedingungen mit einer Schutzgruppe PG^{11} versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von

Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

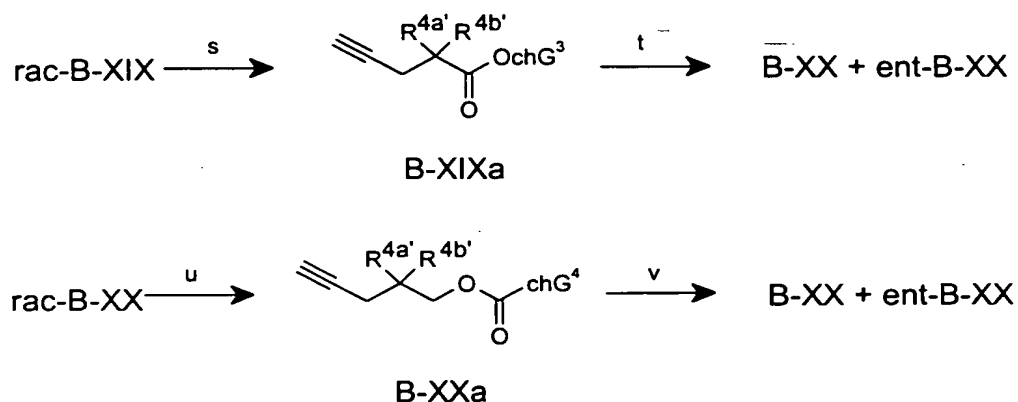
5 Schritt r (B-XXI \Rightarrow B-XIII):

Das Acetylen B-XXI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Carbonylverbindungen der allgemeinen Formel B-XXII, in der R^{3'} die oben genannte Bedeutung hat, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel XIII umgesetzt werden. Zur
10 Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z.B. Butyllithium oder andere starke Basen wie z.B. Alkaliexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Butyllithium.

Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XIII erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-
15 B-XIX bzw. rac-B-XX gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XX bzw. ent-B-XX, sofern R^{4a'} nicht identisch ist mit R^{4b'}.

Schema 6

20



25 Schritt s (rac-B-XIX \Rightarrow B-XIXa):

Die racemische Verbindung rac-B-XIX lässt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol chG³-OH nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XIXa umestern und mit einfachen chromatographischen
30 Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

Schritt t ($B\text{-XIXa} \Rightarrow B\text{-XX}$ und ent-B-XX):

Die diastereomereinreinen Ester $B\text{-XIXa}$ lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen $B\text{-XX}$ bzw. ent-B-XX reduzieren, wobei die unter Schritt s beschriebene Hilfskomponente $\text{chG}^3\text{-OH}$ wiedergewonnen werden kann.

Schritt u ($\text{rac-B-XX} \Rightarrow B\text{-XXa}$):

Die racemische Verbindung rac-B-XX lässt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$, deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester XXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

15

Schritt v ($B\text{-XXa} \Rightarrow B\text{-XX}$ und ent-B-XX):

Die diastereomereinreinen Ester $B\text{-XXa}$ lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen $B\text{-XX}$ bzw. ent-B-XX reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen wobei im letztgenannten Fall die unter Schritt u beschriebene Hilfskomponente $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$ wiedergewonnen werden kann.

20

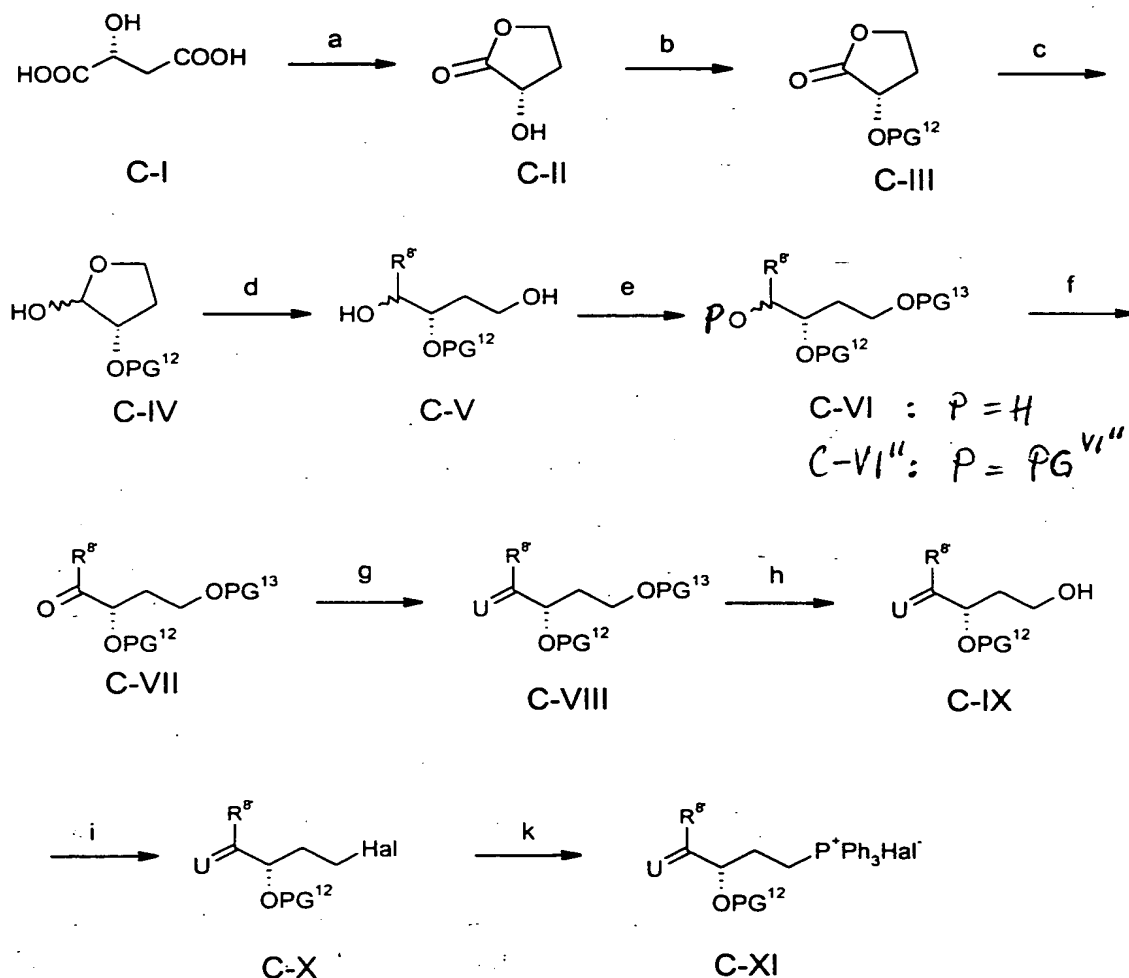
Darstellung der Teilfragmente C:

Teilfragmente der Formel C können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher
 5 Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (>99,5%ee)
 hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure (C-I)
 beschrieben. Ausgehend von D-(+)-Äpfelsäure (ent-C-I) erhält man die
 10 entsprechenden enantiomeren Verbindungen (ent-C-II bis ent-C-XI) und
 ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-C-I) die entsprechenden
 racemischen Verbindungen (rac-C-II bis rac-C-XI).

Schema 7

15



Schritt a (Äpfelsäure C-I \Rightarrow C-II):

L-(-)-Äpfelsäure wird nach einem literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) in das Hydroxylacton C-II überführt.

5 Schritt b (C-II \Rightarrow C-III):

Die freie Hydroxygruppe in Verbindung C-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG¹² kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

- 10 Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z.B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

15

Schritt c (C-III \Rightarrow C-IV):

- Das Lacton C-III wird zum Lactol C-IV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C).
- 20

Schritt d (C-IV \Rightarrow C-V):

- 25 Die Umsetzung des Lactols C-IV zu Verbindungen der Formel C-V erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R^{8'} worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und R^{8'} die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist
- 30 bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt e (C-V \Rightarrow C-VI):

- Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung C-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt.
- 35

Die sekundäre Hydroxygruppe wird gegebenenfalls anschließend ebenfalls nach bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden geschützt.

Als Schutzgruppen PG¹³ und PG^{VI} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen selektiv in Gegenwart der Schutzgruppe PG¹⁰, die aus dem Baustein A in die Synthese der Verbindung der allgemeinen Formel I eingebracht wird, gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, -tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

10

Schritt f (C-VI \Rightarrow C-VII):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in C-VI zum Keton C-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumper-ruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

20

Schritt g (C-VII \Rightarrow C-VIII):

Für Verbindungen in denen U gleich CR¹⁰R¹¹ ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z.B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung MCHR¹⁰R¹¹ unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs CR¹⁰R¹¹P(Ph)₃⁺Hal⁻ oder Phosphonaten des Typs CR¹⁰R¹¹P(O)(OAlkyl)₂ mit Ph gleich Phenyl, R¹⁰, R¹¹ und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

25

30

35

Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR²³ oder eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR²³ oder eines C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -diols unter Säurekatalyse ketalisiert.

Schritt h (C-VIII \Rightarrow C-IX):

Die unter e eingeführte Schutzgruppe PG¹³ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG¹² gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedingungen, wie z.B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inerten Lösungsmittel. Bevorzugt ist Essigsäure.

Schritt i ($C-IX \Rightarrow C-X$):

Gegebenenfalls wird die freie primäre Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenid überführt. Bevorzugte Halogenide sind Chlor, besonders aber Brom und Iod. Die Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Brom kann z.B. mittels Triphenylphosphin/Tetrabrommethan aber auch nach jedem anderen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Die Etablierung eines Iodatoms kann aus dem Bromid durch Substitution z.B. nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton erfolgen. Auch die direkte Überführung der Hydroxylgruppe in das Iodid ist möglich, z.B. unter Verwendung von elementarem Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in Dichlormethan.

Soll U letztendlich für H/OR⁹ mit R⁹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stehen, wird die Umwandlung der primären Hydroxygruppe in ein Halogenatom auf der Stufe der Verbindung C-VI' nach selektiver Entschützung der primären Hydroxygruppe vorgenommen.

Schritt k ($C-X \Rightarrow C-XI$):

Soll die Verknüpfung der C13-C16-Einheit mit der Position 12 des Epothilonrestes bzw. von Epothilonbruchstücken, z.B. einer C7-C12-Einheit durch Wittigreaktion erfolgen, wie z.B. in Nature Vol. 387, 268-272 (1997) beschrieben, so werden ausgehend von den Halogeniden C-X nach den dem Fachmann bekannten Verfahren die Triphenyl-phosphonium-halogenide ($R^{21} = P(Ph)_3^+ Hal^-$), Alkyl- bzw. Arylphosphonate ($R^{21} = P(O)(OQ)_2$) oder Phosphinoxide ($R^{21} = P(O)Ph_2$) des Typs C-XI hergestellt. Ph bedeutet dabei Phenyl; Hal steht für F, Cl, Br oder I und Q ist ein C₁-C₁₀-Alkyl- oder Phenylrest.

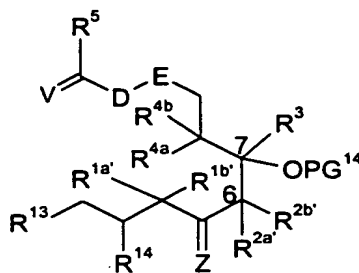
Zur Darstellung der Phosphoniumsalze eignet sich z.B. die Umsetzung der entsprechenden Halogenide mit Triphenylphosphin in Lösungsmitteln wie Toluol oder Benzol.

Die Darstellung der Phosphonate kann z.B. durch Reaktion der Halogenide C-X mit einem metallierten Dialkylphosphit erfolgen. Die Metallierung erfolgt üblicherweise mit starken Basen wie z.B. Butyllithium.

Die Darstellung der Phosphinoxide kann z.B. durch Umsetzung der Halogenide C-X mit metalliertem Diphenylphosphin und anschließender Oxidation erfolgen. Für die Metallierung eignen sich ebenfalls starke Basen wie Butyllithium. Die anschließende Oxidation zum Phosphinoxid kann dann z.B. mit verdünnter wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgen.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:

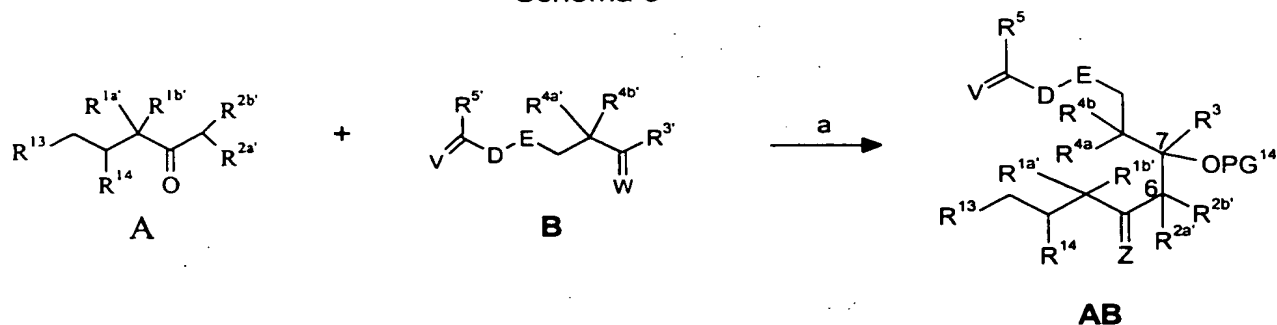
10 Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

worin R1a', R1b', R2a', R2b', R3, R4a, R4b, R5, R13, R14, D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 8

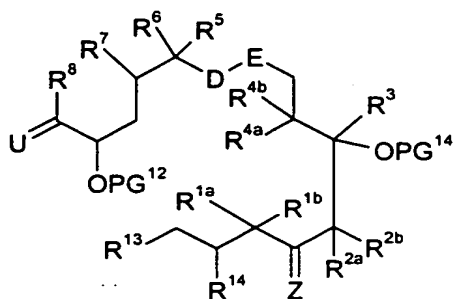


Schritt a ($A + B \Rightarrow AB$):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkylisiert. Das

Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

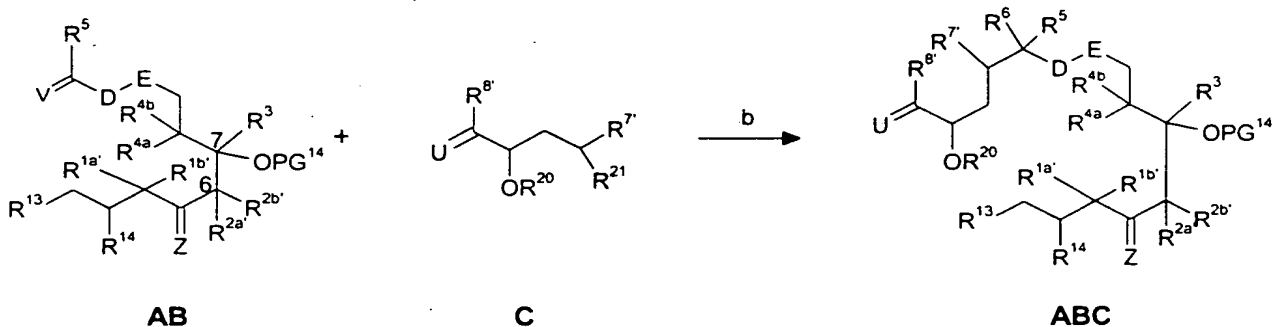
5 Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

- worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R¹⁴, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 9



Schritt b (AB + C \Rightarrow ABC):

- Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Schritt c ($ABC \Rightarrow I$):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

10

Schritt d ($ABC \Rightarrow I$):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder $CH_2OSO_2Aralkyl$ und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

20

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

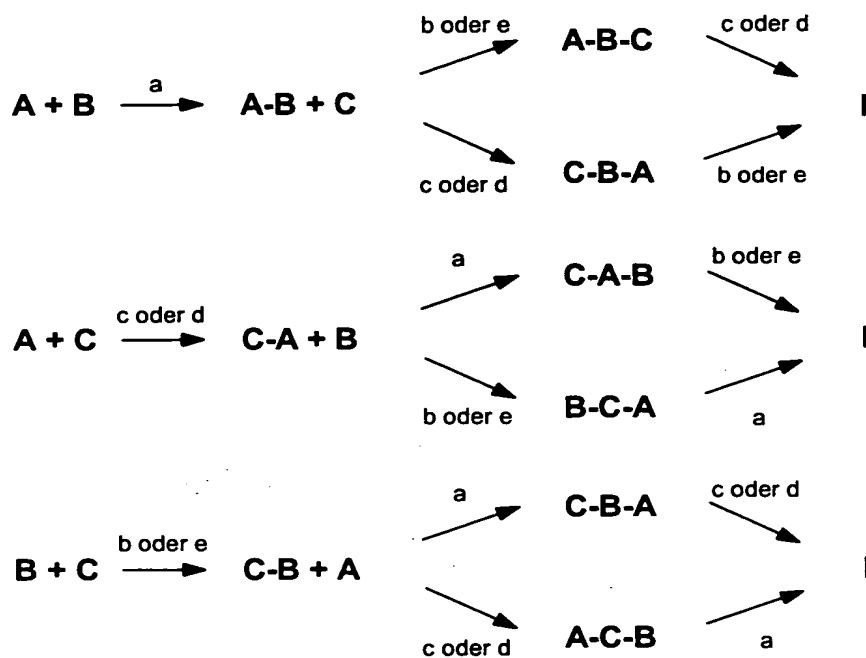
5

Verknüpfungs- möglichkeiten	Verknüpfungs- methoden a bis e	Voraussetzungen
$A + B \rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 8)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
$B + C \rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 9) e: McMurry	$U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$
$A + C \rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid / 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. Mitsunobu)	$R^{13} = \text{CO}_2R^{13b} \text{ oder COHal und } R^{20} = \text{Wasserstoff}$ $R^{13} = \text{CH}_2\text{OH und } R^{20} = \text{Wasserstoff oder SO}_2\text{-Alkyl oder SO}_2\text{-Aryl oder SO}_2\text{-Aralkyl}$

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

Schema 10

5



10

Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder

15

Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechnismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitubin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,

- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

30

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 **Beispiel 1a**

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 10 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der 15 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 1b

20 **(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan**

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 25 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert 30 werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 1c

35 **(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol**

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus

trocknem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol, 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

20 Beispiel 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

35

Beispiel 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60 (4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5g Ethoxy-tetrahydropyran enthalten sind.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1h

10 **4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24

20 mg (56 μmol , 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

25 320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1i

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 1k

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1l

(4S)-4-((3R)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 7 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 1,21 ml einer 2,4 molaren Lösung von Propylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch

Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 244 mg (1,06 mmol, 44%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S- Epimeren der Titelverbindung sowie 191 mg der in Beispiel 1i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25-1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80-4,02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19-1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 207 mg (0,90 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindungen in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 176 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 18 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 185 mg (0,81 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48-1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Beispiel 1n

4-Tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1:1 Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und rührt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2.5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-40% Ether erhält man 74.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹

Beispiel 1o

5 **(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon**

Zu 21 g einer Lösung des nach Beispiel 1n hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11.3 ml Lutidin. Anschließend kühlt man auf -40°C und tropft bei dieser Temperatur 17.7 ml
10 Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und rührt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17.8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73.5 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23.3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-
15 propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man läßt 1 Stunde bei -60°C Nachrühren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und läßt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter
20 Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 16.0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61
25 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3-7.5 (3H) ppm.

Beispiel 1p

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

Zu einer Lösung von 39.3 g des nach Beispiel 1o hergestellten
30 Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, rührt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeeengt,
35 mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2-1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

Beispiel 1q

5 (2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

Eine Lösung von 10.5 g des nach Beispiel 1p hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und rührt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum
10 ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2 -1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

15

Beispiel 1r

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung aus 9.94 g des nach Beispiel 1q hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei -40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von
20 Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch
25 Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. $[\alpha]_D -8.1^\circ$ (c = 0.97, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

30 Beispiel 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

Zu 6.4 g des nach Beispiel 1r hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-
35 Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Rühren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum

eingengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-5 % Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.05 (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H),
5 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Beispiel 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung von 4.7 g des nach Beispiel 1s hergestellten THP-Ethers in
10 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g
Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und rührt 3 Stunden. Anschließend
verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit
je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat.
Nach Filtration wird im Vakuum eingengt und der so erhaltene Rückstand
15 durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-50% Essigester
erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0.90 / 0.92 (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65
(4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

20 Beispiel 1u

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexanal

Zu 1.08 ml Oxalylchlorid gelöst in 10 ml Methylenchlorid tropft man unter
Stickstoff vorsichtig bei -70°C 1.9 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 7 ml
Methylenchlorid und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend
25 tropft man eine Lösung von 2.0 g des nach Beispiel 1t hergestellten Alkohols in
7 ml Methylenchlorid zu und rührt 2 Stunden zwischen -60°C und -70°C. Dann
gibt man 3.86 ml Triethylamin zu und nach 1 Stunde Rühren bei -60°C wird die
Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die
wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten
30 organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung
gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im
Vakuum eingengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere
Reinigung verwendet wird.

35 Beispiel 1v

(2RS,6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ol

Zu einer Lösung von 1.98 g des nach Beispiel 1u hergestellten Aldehyds in 30
ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3M

Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.90 / 0.93 (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 1w

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

Zu einer Lösung von 1.57 g des nach Beispiel 1v hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, rührt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.87 / 0.89 (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

Beispiel 1x

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptan-1-ol

Zu einer Lösung von 2.3 g des nach Beispiel 1w hergestellten Silylethers in 100 ml Ethanol gibt 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt 4 Stunden bei 40°C. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 20% Ether erhält man 1.68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1y

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal

2,13 g des unter Beispiel 1x dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 1u und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,10 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00-1,12 (15H), 1,18-1,63 (6H), 2,22 (1H), 3,83 (1H),
5 7,32-7,47 (6H), 7,61-7,72 (4H), 9,54 (1H) ppm.

Beispiel 1z

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g L-(–)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei
10 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml
Methanol und läßt 12 Stunden nachrühren. Anschließend wird im Vakuum
eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran
gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex
und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol
15 addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann
im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man
addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß.
Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.
Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe
20 eingesetzt.

Beispiel 1aa

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1z beschriebenen Substanz und
25 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml
tert.-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C
nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte
Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die
organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über
30 Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des
Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden
13,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01
(1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

35

Beispiel 1ab

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl] xy]tetrahydro-2-furanol

Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1aa beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 1ac

10 **(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol**

Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1ab beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,65\text{--}7,75$ (4H), $7,40\text{--}7,55$ (6H), $5,20$ (1H), $4,30$ (2H), $3,70$ (1H), $1,80$ (2H), $1,05$ (9H) ppm.

Beispiel 1ad

25 **(2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol**

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1ac beschriebenen Substanz und 3,25 g 1*H*-Imidazol in 120 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 4,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,60\text{--}7,70$ (4H), $7,30\text{--}7,45$ (6H), $3,70\text{--}3,80$ (2H), $3,40$ (1H), $3,00$ (1H), $1,80$ (1H), $1,60$ (1H), $1,05\text{--}1,12$ (12H), $0,82$ (9H), $0,02$ (6H) ppm.

Beispiel 1ae

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentan n

Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann
 5 10,46 g der unter Beispiel 1ad beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugetropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit
 10 gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58
 15 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 1af

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 6,82g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem
 20 Argon auf -5°C , versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C , tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1ae dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu,
 25 läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel
 30 mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

35

Beispiel 1ag

(E,3S)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1af dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65:35:10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1ah

(E,3S)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 1ag dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1ai

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 1ah dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethyl-diisopropylamin rührt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um. Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (9H), 1,68-1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,48-7,72 (16H), 7,73-7,85 (3H) ppm.

Beispiel 1ak

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,96 ml Diisopropylamin in 44 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 6,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei

-78°C tropft man die Lösung von 3,08 g (13,47 mmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 5,77 g (15,1 mmol) der nach Beispiel 1y dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 13% Ausgangsmaterial 4,03 g (5,92 mmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 1,58 g (2,32 mmol, 17%) eines Diastereomeren B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,79 (3H), 0,85 (3H), 0,90-1,10 (16H), 1,19-1,79 (10H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,38 (3H), 2,79 (1H), 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,17 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,62-7,72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,83 (3H), 0,91 (3H), 0,94-1,12 (16H), 1,19 (3H), 1,15-1,80 (10H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 2,54 (1H), 3,18 (1H), 3,47 (1H), 3,78-3,91 (2H), 3,97 (1H), 4,14 (1H), 7,31-7,47 (6H), 7,62-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1al

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4,02 g (6,58 mmol) der nach Beispiel 1ak dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,26 g (6,13 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,67-1,97 (47H), 3,02+3,12 (1H), 3,38 (1H), 3,48-4,04 (5H), 4,18+4,26 (1H), 4,42+4,50 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,61-7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1am

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-ethyl-10-hydroxy-3-ox -5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4,26 g (6,13 mmol) der nach Beispiel 1al dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1i um und isoliert nach
5 Aufarbeitung und Reinigung 2,38 g (5,21 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,84 (3H), 0,92-1,10 (6H), 1,13-1,98 (29H), 2,43 (1H), 3,06+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60-4,04 (5H), 4,21+4,28 (1H), 4,42+4,54 (1H) ppm.

10

Beispiel 1an

(4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,6-dimethyl-4-ethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,49 g (5,45 mmol) der nach Beispiel 1am dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1m um und isoliert nach
15 Aufarbeitung und Reinigung 2,24 g (4,93 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,86 (3H), 0,90-1,37 (15H), 1,37-1,95 (15H), 2,13 (3H), 2,42 (2H), 3,07+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60-4,04 (4H), 4,22+4,27 (1H),
20 4,41+4,53 (1H) ppm.

Beispiel 1ao

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 4,92 g (5,97 mmol) der in Analogie zu Beispiel 1ai dargestellten Verbindung (5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid in 14 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre
30 aus trockenem Argon mit 5,96 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 877 mg (1,93 mmol) der nach Beispiel 1an dargestellten Verbindung in 14 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach
35 mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden

neben 29% Ausgangsmaterial 732 mg (0,98 mmol, 51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,79 (3H), 0,81-1,02 (6H), 0,90 (9H), 1,04-1,38 (11H), 1,38-2,08 (19H), 1,60 (3H), 2,01 (3H), 2,16-2,34 (2H), 2,72 (3H), 3,06 + 3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,68 (1H), 3,80-4,03 (3H), 4,03-4,32 (2H), 4,46 + 4,54 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol (A) und (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol (B)

Die Lösung von 732 mg (0,98 mmol) der nach Beispiel 1ao dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1f um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 98 mg (0,19 mmol, 20%) der Titelverbindung A sowie 380 mg (0,61 mmol, 62%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,79-0,95 (6H), 0,98-1,19 (4H), 1,21-1,86 (15H), 1,92-2,17 (5H), 2,33 (2H), 2,74 (3H), 2,87-3,23 (3H), 3,31-3,50 (1H), 3,65-3,92 (3H), 4,05-4,20 (2H), 5,10-5,25 (1H), 6,53 (1H), 6,96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,01+0,05 (6H), 0,80-0,96 (15H), 1,01-1,17 (4H), 1,20-1,68 (4H), 1,68-1,90 (10H), 1,90-2,16 (5H), 2,25 (2H), 2,73+2,77 (3H), 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,42 (1H), 3,61 (1H), 3,79-3,93 (3H), 3,99-4,19 (2H), 5,10+5,20 (1H), 6,42 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 520 mg (ca. 0,86 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1ap dargestellten Verbindungen A und B in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,6 ml 2,6-Lutidin, 2,57 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührt 16 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan

und Ethylacetat isoliert man 1,14 g (max. 0,86 mmol, max. 100%) der Titelverbindung, die noch Silanol enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytisch aufgereinigten Probe: δ= -0,04-0,11 (24H), 0,78-0,96 (42H), 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,02-1,65 (6H), 1,58+1,68 (3H), 1,72 (1H), 1,88-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,01 (1H), 3,52-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,09 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-6-Ethyl-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,14g (max. 0,86 mmol) der nach Beispiel 1aq dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan und 8 ml Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 204 mg Campher-10-sulfonsäure, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch 1,5 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 618 mg (0,78 mmol, 90%) der Titelverbindung.

Beispiel 1as

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

510 mg (0,64 mmol) der nach Beispiel 1ar dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1k um und isoliert nach Aufarbeitung 545 mg (max. 0,64 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1at

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 545 mg (max. 0,64 mmol) der nach Beispiel 1as dargestellten Verbindung in 15 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 460 µl einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt

in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 410 mg (0,47 mmol, 74% bezogen auf Edukt in Beispiel 1as) der Titelverbindung als schwach gelbes Öl.

5

Beispiel 1au

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-trihydroxy-heptadeca-12,16-diensäure

Variante I:

- 10 Die Lösung von 310 mg (0,36 mmol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 500 µl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes, 7,1 ml einer 1,1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 3 Tage bei 50°C. Man gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 125 mg (max. 0,24 mmol, max. 66%), die noch Tetrabutylammoniumsalze enthält.

15

Variante II:

In Analogie zu Beispiel 1t setzt man 32 mg (37 µmol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 16 mg (31 µmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

25

Beispiel 1av

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

- 30 100 mg (max. 0,19 mmol) der nach Beispiel 1au dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1aq um. Das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt löst man in einem Gemisch aus 2 ml Dichlormethan und 2 ml Methanol, kühlt unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -20°C, versetzt portionsweise mit insgesamt 80 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 1,5 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Das so erhaltene Rohprodukt setzt man in Analogie zu Beispiel 1i

35

um und erhält nach Aufarbeitung und Reinigung 55 mg (73 µmol, 38%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1aw

5 **(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion**

Die Lösung von 55 mg (73 µmol) der nach Beispiel 1av dargestellten Verbindung in 0,8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer
10 Atmosphäre aus trockenem Argon mit 46 µl Triethylamin, 44 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man verdünnt mit 20 ml Tetrahydrofuran, versetzt mit 68 mg 4-Dimethylaminopyridin und rührt 30 Minuten bei 23°C. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem
15 aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 49 mg (65 µmol, 89%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

Beispiel 1

20 **(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)**

Die Lösung von 48 mg (64 µmol) der nach Beispiel 1aw dargestellten Verbindung in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -20°C unter
25 einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 220 µl einer ca. 20%igen Trifluoressigsäure und rührt 1 Stunde. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug
30 reinigt man den Rückstand durch mehrfache Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (25 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 12 mg (23 µmol, 36%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

35

Beispiel 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-

**dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)**

- 5 Die Lösung von 10 mg (19 µmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung A in 1 ml Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -10°C mit 10 mg einer ca. 80%igen meta-Chlorperbenzoesäure und rührt 4 Stunden bei 0°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die
10 organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch wiederholte Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dienen Gemische aus n-Hexan und Ethylacetat sowie Dichlormethan und Methanol, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 4,5 mg (8,4 µmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 1 mg (1,9
15 µmol, 10%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum.

Beispiel 3

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion**

- 10 mg (19 µmol) der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindung B setzt man in
25 Analogie zu Beispiel 2 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6 mg (11 µmol, 59%) eines Gemisches der beiden Titelverbindungen als farblosen Schaum.

Beispiel 4

- (4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
30 (A) und (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)**

- Die nach Beispiel 1a hergestellt diastereomere Verbindung B setzt man in
35 Analogie zu den Beispielen 1a bis 1aw und 1 zu den Titelverbindungen A und B um.

Beispiel 5

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die nach Beispiel 4 hergestellte Verbindung A setzt man in Analogie zu Beispiel 2 zu den trennbaren Titelverbindungen A und B um.

10 Beispiel 6

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Die nach Beispiel 4 hergestellte Verbindung B setzt man in Analogie zu Beispiel 2 zu einem Gemisch der Titelverbindungen um.

20 Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

25 Beispiel 7a

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und
 (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 1af setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 1ae dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = -0,01$ (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

5 Beispiel 7b

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 1ag werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 7aB hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus
10 Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,12$ (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

15 Beispiel 7c

(E,3S)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 1ah werden aus 2,1 g (4,86 mmol) der unter Beispiel 7b beschriebenen Verbindung 1,98 g (3,66 mmol, 75%) der Titelverbindung
20 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,11$ (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30-7,50 (7H), 7,63-7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 7d

25 **(5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid**

Analog zu Beispiel 1ai werden aus 1,98 g (3,66 mmol) der unter Beispiel 7c beschriebenen Verbindung 2,35 g (2,93 mmol, 80%) der Titelverbindung
erhalten.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (9H), 1,80 (3H), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25-7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Beispiel 7e

35 **(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(3-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydr pyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]di xan**

Analog zu Beispiel 1ao werden 800 mg (1,76 mmol) der in Analogie zu den Beispielen 1l (Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid) bis 1an hergestellten

Verbindung (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan mit 4,24 g (5,28 mmol) der unter Beispiel 7d beschriebenen Verbindung und 5,44 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält 684 mg (0,79 mmol, 45%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,86-0,98 (3H), 0,98-1,94 (45H), 2,20-2,42 (2H), 3,22 (1H), 3,42 (1H), 3,58-4,02 (4H), 4,08-4,22 (2H), 4,46 + 4,52 (1H), 5,00 (1H), 6,03 (1H), 7,19 (1H), 7,24-7,47 (7H), 7,60-7,73 (4H), 8,28+8,40 (2H) ppm.

10 Beispiel 7f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol

Analog zu Beispiel 1ap werden aus 684 mg (0,79 mmol) der unter Beispiel 7e beschriebenen Verbindung 542 mg (0,73 mmol, 92%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-1,3,7-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 542 mg (0,73 mmol) der unter Beispiel 7f beschriebenen Verbindung 995 mg (max. 0,73 mmol, max. 100%) der Titelverbindung erhalten, die mit Silanol verunreinigt ist.

25 Beispiel 7h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1ar werden aus 995 mg (max. 0,73 mmol) der unter Beispiel 7g beschriebenen Verbindung 604 mg (0,62 mmol, 85%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethyl thyl)silyl]oxy]-15-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl] xy]-4,4,6,8,12,16-h xamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu den Beispielen 1as und 1at werden aus 604 mg (0,62 mmol) der unter Beispiel 7h beschriebenen Verbindung 550 mg (0,56 mmol, 90%) der Titelverbindung erhalten.

5 **Beispiel 7k**

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-3,7,15-trihydroxy-heptadeca-12,16-diensäure

10 Analog zu Beispiel 1au werden aus 550 mg (0,56 mmol) der unter Beispiel 7i beschriebenen Verbindung 269 mg (0,49 mmol, 88%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7l

15 **(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(3-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-diensäure**

Analog zu Beispiel 1av werden aus 269 mg (0,49 mmol) der unter Beispiel 7k beschriebenen Verbindung 127 mg (0,17 mmol, 35%) der Titelverbindung erhalten.

20 **Beispiel 7m**

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 Analog zu Beispiel 1aw werden aus 127 mg (0,17 mmol) der unter Beispiel 7l beschriebenen Verbindung 104 mg (0,14 mmol, 85%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7

30 **(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und**
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

35 Analog zu Beispiel 1 werden aus 104 mg (0,14 mmol) der unter Beispiel 7m beschriebenen Verbindung 24 mg (48 µmol, 34%) der Titelverbindung A sowie 25 mg (50 µmol, 36%) der Titelverbindung B erhalten.

Beispiel 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- 5 Analog zu Beispiel 2 werden aus 15 mg (30 µmol) der unter Beispiel 7 beschriebenen Verbindung A 7,4 mg (14 µmol, 46%) der Titelverbindung A sowie 1,6 mg (3 µmol, 10%) der Titelverbindung B erhalten.

Beispiel 9

- 10 **(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)**

- 15 Beispiel 9a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(4-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- 20 Analog zu Beispiel 7e werden 2,08 g (4,70 mmol) der in Analogie zu den Beispielen 1i (Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid) bis 1an hergestellten Verbindung **(4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan** mit 11,4 g (14,2 mmol) **(5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid**, das man in Analogie zu den Beispielen 7a bis 7d unter Verwendung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat hergestellt hat, umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 2,10 g (2,5 mmol, 53%) der Titelverbindung.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-1,95 (49H), 2,20-2,42 (2H), 3,23 (1H), 3,42 (1H), 3,58-4,02 (3H), 4,06-4,21 (2H), 4,46+4,52 (1H), 4,99 (1H), 6,03 (1H), 6,94 (2H), 7,22-7,48 (6H), 7,59-7,73 (4H), 8,49 (2H) ppm.

Beispiel 9b

- 35 **(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroxy-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(4-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Analog zu Beispiel 1i werden aus 780 mg (0,93 mmol) der unter Beispiel 9a beschriebenen Verbindung 550 mg (0,91 mmol, 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,80-1,85 (33H), 1,91 (3H), 1,94-2,11 (5H), 2,36 (2H), 3,27 (1H), 3,43 (1H), 3,61-4,01 (3H), 4,08-4,21 (2H), 4,46+4,54 (1H), 5,16 (1H), 6,48 (1H), 7,18 (2H), 8,55 (2H) ppm.

5 Beispiel 9c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(4-pyridyl)-1,3,7,15-tetra-hydroxy-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1f werden aus 600 mg (1,00 mmol) der unter Beispiel 9b beschriebenen Verbindung unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure 340 mg (0,71 mmol, 71%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,82 (3H), 1,06 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,73 (3H), 0,90-1,83 (9H), 1,91 (3H), 1,95-2,13 (3H), 2,30-2,47 (2H), 3,19-3,35 (2H), 3,42 (1H), 3,81-3,97 (2H), 4,04 (1H), 4,19 (1H), 5,18 (1H), 6,46 (1H), 7,18 (2H), 8,52 (2H) ppm.

15

Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 300 mg (0,63 mmol) der unter Beispiel 9c beschriebenen Verbindung 435 mg (0,47 mmol, 74%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,01-0,14 (24H), 0,82-0,97 (37H), 1,02 (3H), 1,04 (3H), 1,21 (3H), 0,98-1,70 (12H), 1,87 (3H), 1,90-2,03 (2H), 2,25 (2H), 3,13 (1H), 3,51-3,71 (2H), 3,76 (1H), 3,88 (1H), 4,03-4,14 (1H), 5,13 (1H), 6,34 (1H), 7,13 (2H), 8,52 (2H) ppm.

25

Beispiel 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1ar werden aus 410 mg (0,44 mmol) der unter Beispiel 9d beschriebenen Verbindung 339 mg (0,41 mmol, 94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,01-0,14 (18H), 0,80-0,95 (31H), 0,97-1,70 (7H), 1,06 (6H), 1,21 (3H), 1,59+1,69 (3H), 1,87 (3H), 1,90-2,06 (2H), 2,26 (2H), 3,12 (1H), 3,65 (2H), 3,80 (1H), 4,09 (2H), 5,14 (1H), 6,36 (1H), 7,13 (2H), 8,53 (2H) ppm.

35

Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

- 5 Analog zu den Beispielen 1as und 1at werden aus 280 mg (0,34 mmol) der unter Beispiel 9e beschriebenen Verbindung 204 mg (0,25 mmol, 72%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,14 (18H), 0,78-0,98 (30H), 1,06 (3H), 1,08 (3H), 1,24 (3H), 1,05-1,55 (5H), 1,60+1,69 (3H), 1,87 (3H), 1,98 (2H), 2,20-2,37 (3H),
 10 2,10-3,10 (1H), 2,51 (1H), 3,14 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,40 (1H), 5,13 (1H), 6,36 (1H), 7,17 (2H), 8,53 (2H) ppm.

Beispiel 9g

- 15 **(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(4-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-diensäure**

Analog zu Beispiel 1av werden aus 198 mg (0,24 mmol) der unter Beispiel 9f beschriebenen Verbindung 132 mg (0,18 mmol, 77%) der Titelverbindung
 20 erhalten.

Beispiel 9h

- (4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion**
 25

Analog zu Beispiel 1aw werden aus 130 mg (0,18 mmol) der unter Beispiel 9g beschriebenen Verbindung 98 mg (0,14 mmol, 76%) der Titelverbindung erhalten.

30 Beispiel 9

**(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)**

- 35 Analog zu Beispiel 1 werden aus 98 mg (0,14 mmol) der unter Beispiel 9h beschriebenen Verbindung 24 mg (49 µmol, 35%) der Titelverbindung A sowie 21 mg (43 µmol, 31%) der Titelverbindung B erhalten.

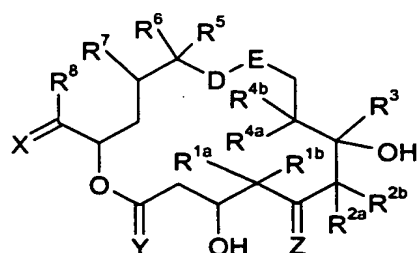
Beispiel 10

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und**
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

5 Analog zu Beispiel 2 werden aus 18 mg (37 µmol) der unter Beispiel 9 beschriebenen Verbindung A 11 mg (22 µmol, 59%) der Titelverbindung A bzw. aus sowie 15 mg (31 µmol) Verbindung B 9 mg (18 µmol, 58%) der Titelverbindung B erhalten.

Patentanspruch

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

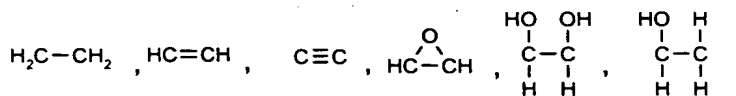


I,

worin

- 10 R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
- 15 R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5, wobei, falls -D-E- für -CH₂-CH₂- oder Y für ein Sauerstoffatom steht, R^{2a} / R^{2b} nicht Wasserstoff / Methyl sein können,
- 18 R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
- 20 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,

20



D-E eine Gruppe

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

25 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

30 ... wobei

- R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
 R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,
 R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,
 einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder
 R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlen-
 stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen
 carbocyclischen Ring
 stehen,
 Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,
 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,
 wobei
 R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z
 ist,
 bedeuten.
2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin
 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen
 Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem
 natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
3. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin
 R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I
 angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls
 identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin
 R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen
 Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem
 natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
5. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin
 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der
 allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest
 des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
6. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin
 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel

I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

7. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin
 5 R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nämlich

10

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

15

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

20

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
 (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion
- 35 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-in-2,6-dion

- 10 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion

- 15 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

- 25 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluorethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 35 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

- 15 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

- 20 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 25 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

- 35 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

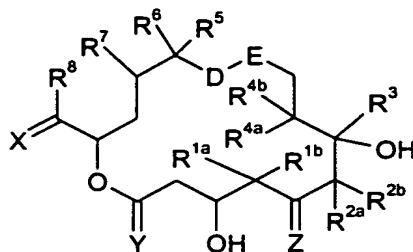
- 25 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-on

- 30 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

- 35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on.

9. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



I,

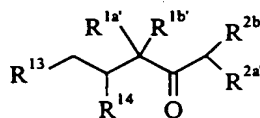
5 worin

die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

dadurch gekennzeichnet, daß

ein Fragment der allgemeinen Formel A

10



A,

worin

R1a', R1b', R2a' und R2b' die bereits für R1a, R1b, R2a und R2b genannten

15

Bedeutungen haben und

R13 CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

R14 Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},

R13a, R14a Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

20

R13b, R14b Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,

R15a, R15b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

25

q 3 bis 6,

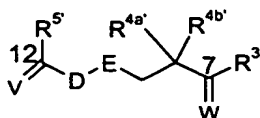
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten, sowie

-84-

freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

- 5 mit einem Fragment der allgemeinen Formel B

**B**

worin

$R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^3 , R^{4a} , R^{4b} und R^5 genannten

- 10 Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16} ,

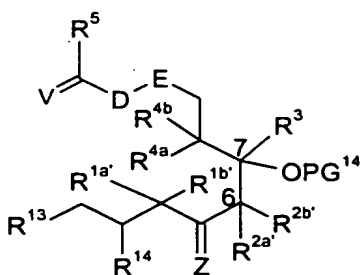
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} ,

- 15

R^{16} , R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1

R^{17} , R^{19} unabhängig voneinander C_1 - C_{20} -Alkyl, bedeuten,

- 20 zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB

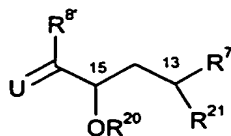
**AB,**

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

- 25

umgesetzt und dieses Teilfragment AB mit einem Fragment der allgemeinen Formel C

-85-

**C**

worin

R^{8'} die bereits in der allgemeinen Formel I für **R⁸** genannte Bedeutung hat und

R^{7'} ein Wasserstoffatom,

R²⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe **PG²**

R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe **OPG³**, ein Phosphoniumhalogenidrest **PPh₃⁺Hal⁻** (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest **P(O)(OQ)₂** (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest **P(O)Ph₂** (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen **OR²³**, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, **H/OR⁹** oder eine Gruppierung **CR¹⁰R¹¹**,

wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe **PG³**,

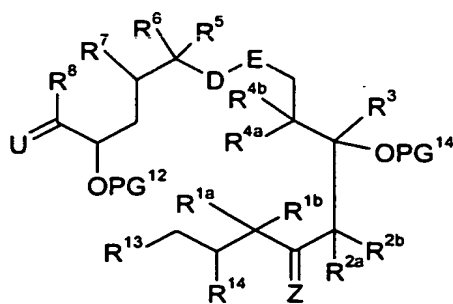
R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder **R¹⁰** und **R¹¹** zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel **ABC**

-86-



ABC,

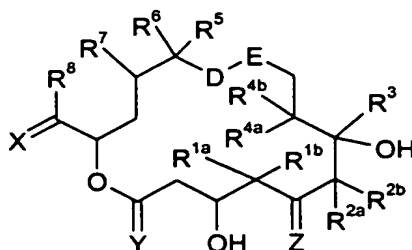
- worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R¹⁴, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben,
 5 umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

10. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

- 10 die Substituenten Y, Z, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben.

- Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.